

Onderzoek van stoffen in hersenvocht om psychiatrische stoornissen beter te begrijpen.

Gepubliceerd: 29-08-2017 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Onze hypothesen zijn dat tenminste 5% van de patiënten met psychose en geen enkele gezonde controle positieve titers van de bovengenoemde auto-antilichamen in hun HV hebben; dat immuun systeemp parameters, miRNA concentraties en aminozuurconcentraties...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47432

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hersenvocht en psychiatrische aandoeningen

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

of psychotische stoornissen, schizofrenie spectrumstoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hersenvocht, psychiatrische aandoeningen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Stoffen gemeten in HV:

- Autoantilichamen tegen receptoren in het centrale zenuwstelsel
- Stoffen die een rol spelen in het immuunsysteem, zoals interleukinen
- miRNA concentraties
- Neurotransmitterconcentraties (zoals GABA en glutamaat) en concentraties van coagonisten, zoals D-serine

Secundaire uitkomstmaten

- Plasma: concentraties van de bovengenoemde stoffen (alle stoffen die in HV worden gemeten).
- Genetische bepalingen: genen die tegen de tijd van analyse betrokken zijn gevonden bij psychose en de stoffen die in HV worden bepaald, zullen worden onderzocht op hun rol in het bepalen van de concentraties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De achtergrond van de huidige studie is onder te verdelen in de volgende secties.

Relevantie van hersenvocht voor neuropsychiatrische aandoeningen
Hersenvocht (HV) is de lichaamsvloeistof die zich het meest nabij de hersenen bevindt. Het nut van HV voor een veelheid aan vooral neurologische aandoeningen is eerder aangetoond, bijv. de ziekte van Alzheimer. Aangaande psychiatrische aandoeningen is gebleken dat HV nuttige informatie kan bevatten voor

bijvoorbeeld variaties in gedrag tussen personen, concentraties van monoaminemetabolieten en seizoensvariaties in gedrag. Een groot deel van deze studies is uitgevoerd door de huidige onderzoeksgroep; zo is eerder aangetoond op welke wijze betrouwbaar en veilig HV van personen kan worden verkregen.

De neurobiologie van psychose

Psychotische aandoeningen hebben een duidelijke negatieve invloed op het functioneren van patiënten die aan deze aandoeningen lijden. De behandeling van psychose is aan de volgende beperkingen onderhevig: onvolledige respons op medicatie, beperkte therapietrouw en forse bijwerkingen. Bovendien is het ondanks vele onderzoeken onduidelijk gebleven welke mechanismen ten grondslag liggen aan het ontstaan van psychotische stoornissen.

Hersenvocht en psychose

Enkele stoffen die in HV kunnen worden gemeten, zijn in verband gebracht met het ontstaan van psychose:

- 1) Antilichamen tegen een veelheid aan synaptische eiwitten, in het bijzonder de N-methyl-D-aspartaat receptor (NMDAR), de α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA), the GABAB receptor en componenten van de voltage-gated potassium channel complexes (VGKCs). Belangrijk hierbij is dat patiënten met dergelijke auto-antilichamen vlot kunnen reageren op immuuntherapie, vooral in het eerste stadium van de ziekte. Daarom is het belangrijk dergelijke stoffen in een vroeg stadium te kunnen detecteren. Een ander opvallend gegeven is dat deze auto-antilichamen soms niet worden gevonden in bloed, terwijl deze wel aanwezig zijn in HV en de ziekte dus wel aanwezig is. Daarom is het voor het stellen van de diagnose van anti-NMDAR encefalitis noodzakelijk het HV te onderzoeken op aanwezigheid van dergelijke auto-antilichamen.
- 2) Hoewel eerdere studies hebben aangetoond dat het immuunsysteem betrokken is bij psychose, is nog niet vast komen te staan welke onderdelen van het immuunsysteem in welke mate bijdragen. Ook is in deze context nauwelijks onderzoek naar HV verricht.
- 3) Verschillende typen studies hebben gevonden dat microRNA's (miRNA's) betrokken zijn bij psychotische stoornissen, bijv. genetische studies en postmortemstudies. Opvallend is dat miRNA's niet systematisch in het HV van patiënten met psychose zijn onderzocht.
- 4) Verschillende neurotransmitters, vooral dopamine, GABA en glutamaat, zijn in verband gebracht met psychose. Deze neurotransmitters zelf of hun metabolieten kunnen worden onderzocht in HV.
- 5) Tenslotte zijn verschillende aminozuren in verband gebracht met psychose. Eerder hebben we genetische associaties gevonden met L- en D-enantiomeren van aminozuren die als coagonisten op de NMDAR werken.

Correlatie tussen metingen in bloed en HV

Aangezien HV lastiger te verkrijgen is dan bloed en het voor veel stoffen onbekend is wat de correlatie tussen perifere en centrale metingen, is het van belang te weten hoe metingen in bloed zijn gerelateerd met die in HV. Bovendien

zou zo een beter toegankelijke biomarker kunnen worden ontwikkeld.

De invloed van genetische factoren op concentraties van stoffen in HV
Verschillende genen zijn in verband gebracht met schizofrenie. De rol die deze genen spelen in het beïnvloeden van intermediaire fenotypes is nog niet onderzocht. Genetische studies kunnen wel licht laten schijnen op mechanismen die van invloed zijn op concentraties van stoffen in HV, zo toonden we eerder aan.

Wat kan deze studie opleveren?

- 1) Het eerder en beter herkennen van patiënten met een potentieel direct behandelbare oorzaak van psychose (zoals een anti-NMDAR encefalitis).
2. Het ontdekken van biomarkers in HV die differentiëren tussen patiënten met psychose en gezonde controles; en die bovendien kunnen helpen met het voorspellen van de prognose van dergelijke patiënten.
- 3) Het verzamelen van een biobank van HV van patiënten met psychose en gezonde controles t.b.v. toekomstig onderzoek.

Doel van het onderzoek

Onze hypothesen zijn dat tenminste 5% van de patiënten met psychose en geen enkele gezonde controle positieve titers van de bovengenoemde auto-antilichamen in hun HV hebben; dat immuun systeemparameters, miRNA concentraties en aminozuurconcentraties verschillen tussen patiënten en controles; en tenslotte dat patiënten met positieve titers van bepaalde auto-antilichamen genetische afwijkingen in genen hebben die te maken hebben met NMDAR, AMPAR, VGKC en GABA.

De voornaamste doelen zijn:

- Vergelijken van concentraties van auto-antilichamen in HV (tegen de NMDAR, AMPAR, VGKC en GABA receptoren) tussen patiënten met psychose en gezonde controles.
- Het vergelijken van immuunparameters tussen patiënten met psychose en controles.
- Vergelijken van concentraties neurotransmitters tussen patiënten met psychose en gezonde controles.
- Vergelijken van concentraties miRNAs in HV tussen patiënten met psychose en gezonde controles.

Secundaire doelen zijn:

- Het correleren van alle bovengenoemde concentraties in HV met dergelijke concentraties in bloed.
- Het ontrafelen van de bijdrage van genetische factoren aan de concentraties van alle bovengenoemde stoffen.
- Het relateren van veranderingen in concentraties van stoffen in HV in de tijd met verbetering of verslechtering van klinische verschijnselen.
- Het vaststellen hoe specifiek de gevonden verschillen met gezonde controles zijn voor psychotische patiënten door ook de vergelijking te maken met

patiënten met affectieve stoornissen.

Onderzoeksopzet

Dit betreft een vergelijking tussen patiënten en controles. Er zijn drie groepen: patiënten met psychotische stoornissen, patiënten met non-psychotische affectieve stoornissen en gezonde controles. Op twee momenten worden bepalingen gedaan die tussen groepen en in de tijd met elkaar zullen worden vergeleken.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie includeert geen gehandicapte participanten. Patiënten met psychotische of affectieve stoornissen zullen een vergoeding van ≈ 20 ontvangen voor hun medewerking en tijd. Bovendien zullen reiskosten worden vergoed. De risico's verbonden aan deelname zijn beperkt. De meest voorkomende bijwerking op een lumbaalpunctie (LP) is hoofdpijn. Ons doel is dit risico te minimaliseren door de meest dunne (a-traumatische) naald te gebruiken en gestandaardiseerde procedures toe te passen. Zeldzame bijwerkingen van LPs zijn hematomen, infecties, hernatie, beperkte en tijdelijke neurologische uitval (bijv tintelingen) en later epidermoidtumoren van de thecale zak. De prevalentie van tijdelijke neurologische verschijnselen is rond de 15%, terwijl de meest ernstige gerapporteerde bijwerking, paraparese, niet geassocieerd is met LPs. Patiënten zullen toelichting ontvangen over deze mogelijke bijwerkingen. Gezonde personen zullen geen vergoeding ontvangen. In onze eerdere studies (N>550 patiënten) vonden we geen bijwerkingen. Er zijn voor deelnemers geen directe voordelen van participatie. Patiënten kunnen in de toekomst mogelijk wel profiteren van de resultaten aangezien ze baat kunnen hebben van immuunbehandeling van hun positieve auto-antilichamentiters in HV.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Universiteitsweg 100
Utrecht 3584 CG
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Elke diagnose van een psychotische of affectieve stoornis volgens de DSM-IV of -5, dus schizofrenie spectrumstoornissen, bipolaire stoornissen met en zonder psychotische kenmerken en depressieve stoornissen met en zonder psychotische kenmerken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met een psychotische of affectieve stoornis:

- lumbaalpunctie (LP) specifieke contra-indicaties: een voorgeschiedenis van bijwerkingen op een LP, gebruik van anticoagulantia, trombocytopenie, lokale infectie van de huid, klinische tekenen van verhoogde intracraniele druk of een vermoeden van een spinaal epiduraal abces
 - stoornissen in de bloedstolling
 - wilsonbekwame patiënten
- patiënten opgenomen met een IBS (Inbewaringstelling); Gezonde controles:
- een voorgeschiedenis van door de persoon zelf gerapporteerde ernstige psychiatrische of neurologische aandoeningen
 - lumbaalpunctie (LP) specifieke contra-indicaties: mogelijke contra-indicaties worden vastgesteld door de anesthesioloog tijdens pre-operatieve screening

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2017
Aantal proefpersonen:	500
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL56840.041.16
Ander register	Nog niet gekregen (NTR)